

B557DE0 ✓

Dr. S. P. D. 7. Feb ✓



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND

12 Offenlegungsschrift
10 DE 195 41 689 A 1

51 Int. Cl. 8:
A 61 K 31/57
A 61 K 31/185



DEUTSCHES
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: 195 41 689.9
22 Anmeldetag: 9. 11. 96
43 Offenlegungstag: 15. 5. 98

DE 195 41 689 A 1

30 Unionspriorität: 20 22 31
14.11.94 CH 03405/94

17 Anmelder:
Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik GmbH,
78487 Konstanz, DE

72 Erfinder:
Götz, Josef, Dr., 78315 Radolfzell, DE

56 Kombinationsarzneimittel

57 Die Erfindung betrifft die Kombination von Ciclesonid mit β_2 -Sympathomimetika zur Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen.

DE 195 41 689 A 1

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Kombinationspräparat zur Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen

Bekannter technischer Hintergrund

In verschiedenen Patentanmeldungen (z. B. EP 0 416 950, EP 0 416 951, WO 93/11773) wird die Kombination ausgewählter Glucocorticoide mit bestimmten β_2 -Sympathomimetika beschrieben. In der DE-OS 41 29 535 werden verschiedene neue Glucocorticoide offenbart, unter anderem auch der Wirkstoff Ciclesonid.

Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein lokal zu applizierendes Antiasthmatikum zur Verfügung zu stellen, das folgende Bedingungen erfüllt

- Gute lokale (topische) Wirkung
- Fehlende systemische (Neben-)wirkung
- Geringe orale Bioverfügbarkeit
- Rasche Aufhebung des Bronchospasmus
- Gute antientzündliche Wirkung
- Gute Eignung für die Langzeittherapie
- Günstige Beeinflussung der bronchialen Hyperreaktivität.

Es wurde nun gefunden, daß die kombinierte Anwendung des Wirkstoffs Ciclesonid mit einem β_2 -Sympathomimetikum die oben genannten Bedingungen in hervorragender Weise erfüllt.

Gegenstand der Erfindung ist somit die kombinierte Anwendung von Ciclesonid mit einem β_2 -Sympathomimetikum bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird unter der Wirkstoffbezeichnung "Ciclesonid" nicht nur das Epimerengemisch verstanden. Vielmehr umfaßt diese Bezeichnung auch die reinen Epimeren (also die Verbindungen [11 β ,16 α] (R)-16,17-((Cyclohexylmethyl)bis(oxy))-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopro-

und [11 β ,16 α](S)-16,17-((Cyclohexylmethyl)bis(oxy))-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopro-)pregna-1,4-dien-3,20-dion sowie Mischungen dieser Epimeren miteinander in jedem beliebigen Mischungsverhältnis. Besonders bevorzugt ist in diesem Zusammenhang bei der kombinierten Anwendung die Verwendung des zu wesentlichen Teilen aus R-Epimer bestehenden Ciclesonids.

Als β_2 -Sympathomimetika seien insbesondere solche selektiv wirkende Substanzen genannt, die nur eine geringe kardiale Wirkung haben und daher auch in der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt werden. Als entsprechende β_2 -Sympathomimetika seien beispielsweise genannt: Salbutamol, Tulobuterol, Terbutal in, Carbuterol, Pirbuterol, Isoxsuprin, Reproteterol, Clenbuterol, Fenoterol, Bamethan, Hexoprenalin, Formoterol, Salmeterol, Picumeterol, Rimiterol, Procaterol, Bambuterol, Bitolterol, Mabuterol, Cloriprenalin, Isoetarin, Etanterol, Imoxiterol, Naminterol, Salmefamol und Zin-

terol.

Die β_2 -Sympathomimetika können als solche oder in chemisch gebundener Form vorliegen. Hierunter wird verstanden, daß die β_2 -Sympathomimetika beispielsweise auch in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Salze und/oder als Solvate (z. B. Hydrate) etc. vorliegen können. Als pharmakologisch verträgliche Salze eignen sich hierbei insbesondere wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Glucosäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxyphenyl)benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 1-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung — je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird — im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden. Weiterhin können die genannten β_2 -Sympathomimetika auch als reine Enantiomere oder als Enantiomergemische in jedem Mischungsverhältnis vorliegen. Als bevorzugtes β_2 -Sympathomimetikum ist wegen der guten Übereinstimmung der Dosierungsintervalle der Wirkstoff Formoterol und seine Salze, insbesondere das Fumarat, und zwar in Form des Dihydrats, zu nennen.

Als Atemwegserkrankungen seien insbesondere allergen- und inflammatorisch induzierte Bronchialerkrankungen (Bronchitis, obstruktive Bronchitis, spastische Bronchitis, allergische Bronchitis, allergisches Asthma, Asthma bronchiale) genannt, die durch die erfindungsgemäße Kombination auch im Sinne einer Langzeittherapie (gewünschensfalls unter jeweiliger Anpassung der Dosierung der Einzelkomponenten an die aktuellen, beispielsweise jahreszeitlich bedingten Schwankungen unterliegenden Bedürfnisse) behandelt werden können.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird unter "Anwendung" in erster Linie die topische Applikation in inhalativer Form verstanden. Die Substanzen werden hierzu vorzugsweise in Form von Aerosolen inhalativ verabreicht, wobei die Aerosol-Teilchen feiner, flüssiger oder gemischter Zusammensetzung einen Durchmesser von 0,5 bis 10 μ m, vorteilhafterweise von 2 bis 6 μ m haben.

Die Aerosolverzuegung kann beispielsweise durch druckgetriebene Düsenvernebler oder Ultraschallvernebler, vorteilhafterweise jedoch durch treibgasgetriebene Dosieraerosole oder treibgasfreie Anwendung von mikronisierten Wirkstoffen aus Inhalationskapseln erfolgen.

Die kombinierte Anwendung ist im Sinne der vorliegenden Erfindung so zu verstehen, daß die Substanzen gleichzeitig aus einem hierfür geeigneten Gerät inhalativ appliziert werden. Als geeignete Geräte seien hierbei beispielsweise Vernebler, dosierbare Treibgasinhalatoren (Dosieraerosole) oder Pulverinhalatoren (Trockenaerosolgeneratoren) etc. genannt. Hierbei können die Substanzen bereits fertig gemischt vorliegen, oder sie können aus getrennten Verpackungseinheiten bei der Inhalation gleichzeitig entnommen werden, beispielsweise aus zwei zusammengeschalteten Dosieraerosolen.

Die Verwendung von zwei getrennten Verpackungseinheiten bietet den Vorteil, daß die zu applizierende Dosis an Ciclesonid einerseits und an β_2 -Sympathomi-

metikum andererseits aufeinander abgestimmt und auf den Individualfall genau angepaßt werden kann. Dies kann beispielsweise bei Verwendung von Dosieraerosolen so geschehen, daß pro Sprühstoß eine genau definierte Menge des jeweiligen Wirkstoffs bereitgestellt wird.

Die kombinierte Anwendung im Sinne der vorliegenden Erfindung kann aber auch so verstanden werden, daß die Applikation der Einzelkomponenten direkt nacheinander oder aber auch mit größerem zeitlichen Abstand erfolgt, wobei vorteilhafterweise zunächst das β_2 -Sympathomimetikum inhalativ appliziert wird, um für die nachfolgende Applikation des Ciclesonids die Atemwege zu relaxieren, um so eine höhere und gleichmäßigere Deposition von Ciclesonid in den Atemwegen und in der Lunge sicherzustellen.

Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in einer für die Einzeldosierung üblichen Größenordnung, wobei aufgrund der sich gegenseitig positiv beeinflussenden und verstärkenden Einzelwirkungen die jeweiligen Dosierungen bei der kombinierten Gabe der Wirkstoffe gegenüber der Norm eher verringert werden können. Üblicherweise wird das Ciclesonid, gewünschtenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise zweier Applikationen pro Tag, in einer Dosierung von 0,05 bis 1 mg pro Tag verabfolgt. Das β_2 -Sympathomimetikum wird (je nach Wirkstärke) in einer Dosierung von beispielsweise 0,002 bis 0,5 mg pro Tag verabfolgt. Das für die Kombination bevorzugte β_2 -Sympathomimetikum Formoterol wird in einer Dosierung von 0,005 mg bis 0,05 mg, insbesondere von 0,01 bis 0,03 mg pro Tag verabfolgt.

Je nach verwendetem Inhalationssystem enthalten die Darreichungsformen neben den Wirkstoffen noch die erforderlichen Hilfsstoffe, wie beispielsweise Treibgase (z. B. Frigen bei Dosieraerosolen), oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe, Aromastoffe, Füllstoffe (z. B. Lactose bei Pulverinhalatoren) oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Für die Zwecke der Inhalation stehen eine Vielzahl von Geräten zur Verfügung, mit denen Aerosole optimaler Partikelgröße erzeugt und unter Anwendung einer möglichst patientengerechten Inhalationstechnik appliziert werden können. Neben der Verwendung von Vorsatzstücken (Spacer, Expander) und birnenförmigen Behältern (z. B. Nebulato[®], Volumatic[®]) sowie automatischen Sprühstoßauslösungen (Autohaler[®]) für Dosieraerosole stehen insbesondere bei den Pulverinhalatoren eine Reihe von technischen Lösungen zur Verfügung (z. B. Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler[®] oder der in der europäischen Patentanmeldung EP 0 505 321 beschriebene Inhalator), mit denen eine optimale Wirkstoffapplikation erzielbar ist.

Beispiele

1. Dosieraerosol

In einen kühlbaren Druckkessel werden 1,24 kg Trichlorfluormethan (R 11) eingewogen und auf -30°C abgekühlt. Unter ständigem Rühren werden 10,2 g Sorbitantriöleat sowie 3,6 g Ciclesonid mikronisiert und 7,2 g Salbutamol mikronisiert zudosiert. Anschließend erfolgt unter fortgesetztem Rühren die Zugabe von 1,22 kg Cryofluoran (R 114) und 2,51 kg Dichlordifluormethan (R 12). Nach Verschießen des Kessels wird 10 Min mit einem Ultraturax bei maximaler Drehzahl dispergiert. Durch Druckfüllung werden 15,0 g der Suspension

durch das Ventil in die Aerosoldose gefüllt. Ein Sprühstoß enthält 50 µg Ciclesonid und 100 µg Salbutamol.

2. Dosieraerosol

Wie in Beispiel 1 beschrieben werden 1,23 kg Trichlorfluormethan (R 11), 11,0 g Sorbitantriöleat und 7,2 g Ciclesonid mikronisiert, 7,2 g Salbutamol mikronisiert, 1,22 kg Cryofluoran und 2,51 kg Dichlordifluormethan (R 12) dispergiert und in eine Aerosoldose abgefüllt. Ein Sprühstoß enthält 100 µg Ciclesonid und 100 µg Salbutamol.

3. Dosieraerosol

Wie in Beispiel 1 beschrieben werden 1,23 kg Trichlorfluormethan (R 11), 12,0 g Sorbitantriöleat und 7,2 g Ciclesonid mikronisiert, 14,4 g Hexoprenalsulfat mikronisiert, 1,22 kg Cryofluoran und 2,51 kg Dichlordifluormethan (R 12) dispergiert und in eine Aerosoldose abgefüllt. Ein Sprühstoß enthält 100 µg Ciclesonid und 200 µg Hexoprenalsulfat.

4. Dosieraerosol

Wie in Beispiel 1 beschrieben werden 1,99 kg Trichlorfluormethan (R 11), 15,5 g Sorbitantriöleat und 3,7 g Ciclesonid mikronisiert, 1,1 g Formoterolformurat Dihydrat (A 0,86 g Formoterol) mikronisiert und 3,00 kg Dichlordifluormethan (R 12) dispergiert und in eine Aerosoldose abgefüllt. Ein Sprühstoß enthält 50 µg Ciclesonid und 12 µg Formoterol.

5. Inhalationskapsel

In einem Turbulamischer werden 400 mg Ciclesonid mikronisiert, 482 mg Salbutamolsulfat mikronisiert (A 400 mg Salbutamol) und 36,1 g Lactose Monohydrat Ph. Eur. II in zwei Portionen gemischt. Die durch ein 0,71 mm Sieb gestiebte Mischung wird in den Mischbehälter eines Planetenmischers überführt. Nach Zuzug von weiteren 63,0 g Lactose Monohydrat Ph. Eur. II werden 25 mg der Pulvermischung in Kapseln der Größe 3 abgefüllt, die mit einem handelsüblichen Pulverinhalator appliziert werden können. Ein Sprühstoß enthält 100 µg Ciclesonid und 100 µg Salbutamol.

Patentsprüche

1. Arzneimittel enthaltend den Wirkstoff Ciclesonid und ein β_2 -Sympathomimetikum in fixer oder freier Kombination.
2. Arzneimittel für die Behandlung von Atemwegserkrankungen, enthaltend den Wirkstoff Ciclesonid und ein β_2 -Sympathomimetikum in fixer oder freier Kombination und zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen in einer für die inhalative Applikation geeigneten Darreichungsform.
3. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid und das β_2 -Sympathomimetikum fertig gemischt in einer fixen Kombination vorliegen.
4. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid und das β_2 -Sympathomimetikum in getrennten Verpackungseinheiten vorliegen, wobei der Wirkstoff Ciclesonid und das β_2 -Sympathomimetikum aus den

getrennten Verpackungseinheiten so entnommen werden können, daß sie für die gleichzeitige inhalative Applikation zur Verfügung stehen.

5. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid und das β_2 -Sympathomimetikum in getrennten Verpackungseinheiten vorliegen, wobei der Wirkstoff Ciclesonid und das β_2 -Sympathomimetikum aus den getrennten Verpackungseinheiten so entnommen werden, daß sie nacheinander inhalativ appliziert werden.

6. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid zu mehr als 95% in Form seines R-Epimeren vorliegt.

7. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid zu mehr als 95% in Form seines R-Epimeren vorliegt und daß es sich bei dem β_2 -Sympathomimetikum um den Wirkstoff Formoterol oder um ein Salz und/oder Hydrat dieses Wirkstoffs handelt.

8. Anwendung des Wirkstoffs Ciclesonid in fixer oder freier Kombination mit einem β_2 -Sympathomimetikum bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

9. Anwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid zu mehr als 95% in Form seines R-Epimeren vorliegt.

10. Anwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid zu mehr als 95% in Form seines R-Epimeren vorliegt und daß es sich bei dem β_2 -Sympathomimetikum um den Wirkstoff Formoterol oder um ein Salz und/oder Hydrat dieses Wirkstoffs handelt.

35

40

45

50

55

60

65

PTO 06-6903

German Patent No. DE 195 41 689 A1

COMBINATION MEDICATION

Dr. Josef Götz

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. SEPTEMBER 2006
TRANSLATED BY THE MCELROY TRANSLATION COMPANY

FEDERAL REPUBLIC OF GERMAN
GERMAN OFFICE
PATENT NO. 19541689 A1

Int. Cl. ⁶ :	A 61 K 31/57 A 61 K 31/165
Filing Date:	November 19, 1995
Filing No.:	19541689
Publication Date:	May 15, 1996
Priority	
Date:	September 14, 1994
Country:	CH
No.:	03405/94

COMBINATION MEDICATION

[Kombinationsarzneimittel]

Inventor:	Dr. Josef Götz
Applicant:	Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH

[There are no amendments to this patent.]

The following data are taken from the documents submitted by the applicant.

Specification

Area of application of the invention

The invention concerns a new combination preparation for the treatment of chronic obstructive respiratory diseases.

Known technical background

The combination of selected glucocorticoids with certain β_2 -sympathomimetics is described in various patent applications (e.g., EP 0 416 950, EP 0 416 951, WO93/11773).

Various new glucocorticoids are disclosed in DE-OS 41 29 535, also including the active substance ciclesonide.

Description of the invention

The purpose of the present invention was to make available an antiasthmatic agent for local application that fulfills the following conditions.

- Good local (topical) action
- Lack of systematic (side) effects
- Low oral bioavailability
- Rapid abolition of the bronchospasm
- Good anti-inflammatory action
- Good suitability for long-term therapy
- Favorable influence on the bronchial hyperreactivity.

It was now found that the combined use of the active substance ciclesonide with a β_2 -sympathomimetic meets the above conditions in an outstanding manner.

The subject of the invention is thus the combined use of ciclesonide with a β_2 -sympathomimetic in the treatment of respiratory diseases.

In the sense of the present invention, not only is the epimer mixture understood by the active substance designation "ciclesonide." Rather, this designation also covers the pure epimers (thus the compounds (11 β , 16 α (R))-16, 17((cyclohexyl methylene)bis(oxy))-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion and (11 β , 16 α (S)))-16,17-((cyclohexyl methylene)bis(oxy))-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion as well as mixtures of these epimers with each other in any arbitrary mixing ratio. The use of ciclesonide consisting of essential parts of R-epimers is particularly preferred in this combined application.

In particular, selectively acting substances that have only a slight cardiac action and thus are also used in the treatment of bronchial asthma are mentioned as β_2 -sympathomimetics. The following are named as appropriate β_2 -sympathomimetics, for example: salbutamol, tulobuterol, terbutalin, carbutoleol, pirbuterol, isoxsuprin, reproterol, clenbuterol, fenoterol, bamethan, hexoprenalin, formoterol, salmeterol, picumeterol, rimiterol, procaterol, bambuterol, bitolterol, mabuterol, clorprenalin, isocetarin, etanterol, imoxiterol, naminterol, salmefamol and zinterol.

The β_2 -sympathomimetics can be as is or in a chemically bound form. It is understood here that the β_2 -sympathomimetics can also be in the form of their pharmacologically compatible salts and/or as solvates (e.g., hydrates), etc. The following are suitable in particular as pharmacologically compatible salts: water-soluble and water-insoluble acid addition salts with acids such as hydrochloric acid, bromohydracid, phosphoric acid, nitric acid, sulfuric acid, acetic acid, citric acid, D-gluconic acid, benzoic acid, 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoic acid, butyric

acid, sulfosalicylic acid, maleic acid, lauric acid, malic acid, fumaric acid, succinic acid, oxalic acid, tartaric acid, embonic acid, stearic acid, toluene sulfonic acid, methane sulfonic acid or 1-hydroxy-2-naphthonic acid, where the acids in the salt production, depending on whether a monobasic or polybasic acid is involved and depending on which salt is desired, are used in equimolar quantitative ratio or one deviating from that. Furthermore, the said β_2 -sympathomimetics can also be as pure enantiomers or as enantiomer mixtures in any mixing ratio. Due to the compatibility of the dosing mixtures, the active substance formoterol and its salts, especially the fumarate, and in the form of the dehydrate, can be mentioned as the preferred β_2 -sympathomimetic.

In particular, allergenically and inflammatorily induced bronchial diseases (bronchitis, obstructive bronchitis, spastic bronchitis, allergic bronchitis, allergic asthma, bronchial asthma), which can be treated with the invention combination also in the sense of a long-term therapy (if desired, with adaptation of the dosage of the individual components to the relevant requirements, e.g., due to seasonally conditioned fluctuations), are mentioned as respiratory diseases.

In the sense of the present invention, "use" is primarily understood as topical application in inhaled form. The substances are preferably administered by inhalation in the form of aerosols, where the aerosol particles of solid, liquid or mixed composition have a diameter of 0.5-10 μm , advantageously 2-6 μm .

Aerosol production can be made by pressure-driven nozzle atomizers or ultrasound atomizers, but advantageously by propellant-driven metering aerosols or the propellant-free use of micronized active substances from inhalation capsules.

The combined application in the sense of the present invention is to be understood such that the substances are applied by inhalation simultaneously from a device suitable for this. Atomizers, dosable propellant inhalers (metering aerosols) or powder inhalers (dry aerosol generators), etc. are mentioned as suitable devices. The substances can be ready-mixed or they can be taken simultaneously from separate packaging units in the inhalation, e.g., from two interconnected metering aerosols.

The use of two separate packaging units offers the advantage that the dose of ciclesonide on the one hand and of β_2 -sympathomimetic on the other to be applied can be attuned to each other and adapted precisely to the individual case. This can occur, e.g., with the use of metering aerosols so that a precisely defined amount of the active substance is prepared per spray batch.

The combined use in the sense of the present invention can however also be understood so that the application of the individual components occurs immediately one after the other or also with a greater time interval, where the β_2 -sympathomimetic is advantageously applied by inhalation first to relax the respiratory passages for the following application of ciclesonide to

assure a greater and more uniform deposition of ciclesonide in the respiratory passages and the lungs.

The metering of the active substance is done in an amount appropriate for the individual dosing, where the dosages with the combined administration of the active substance can be reduced relative to the norm due to the mutual positively influencing and enhancing individual actions. Ciclesonide is usually administered in a dosage of 0.05-1 mg daily, if desired, in the form of several, preferably two applications daily. β_2 -sympathomimetic is administered (depending on intensity of action) in a dose of 0.002-0.5 mg daily, for example. The β_2 -sympathomimetic formoterol preferred for the combination is administered in a dosage of 0.005 mg to 0.05 mg, especially from 0.01 to 0.03 mg daily.

Depending on the inhaler system used, the administration forms, besides the active substances, also contain the required adjuvants, e.g., propellant gases (e.g., Freon in metering aerosols), surface-active substances, emulsifiers, stabilizers, preservatives, flavors, fillers (e.g., lactose in powder inhalers) or possibly additional active substances.

A multiplicity of devices, with which aerosols of optimal particle size can be produced and applied by using an inhalation technique as patient-appropriate as possible are available for the purpose of inhalation. Besides the use of attachments (spacer, expander) and pear-shaped containers (e.g., Nebuato[®], Volumatic[®] as well as automatic spray batch triggerings (Autohaler[®]) for metering aerosols, a series of technical solutions are available in the case of powder inhalers (e.g., Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler[®] or the inhaler described in the European patent application EP 0 505 321), with which an optimal active substance application can be achieved.

Examples

1. Metering aerosol

1.24 kg of trichlorofluoromethane (R 11) is weighed into a coolable autoclave and cooled to -30°C. Under continuous stirring, 10.2 g of sorbitol trioleate, 3.6 ciclesonide micronized and 7.2 g of salbutamol are metered in. Then 1.22 kg of cryofluorane (R 114) and 2.51 kg of dichlorodifluoromethane (R 12) are added with continued stirring. After the vessel is closed, the contents are dispersed for 10 min with an Ultra-turrax at a maximum rpm. 15.0 g of the suspension is filled through into the aerosol case by pressure filling. A spray batch contains 50 µg of ciclesonide and 100 µg of salbutamol.

2. Metering aerosol

As described in Example 1, 1.23 kg of trichlorofluoromethane (R 11), 11.0 g of sorbitan trioleate and 7.2 g of ciclesonide micronized, 7.2 g of salbutamol micronized, 1.22 kg of

cryofluoran and 2.51 kg of dichlorodifluoromethane (R 12) are dispersed and filled into an aerosol case. A spray batch contains 100 µg of ciclesonide and 100 µg of salbutamol.

3. Metering aerosol

As described in Example 1, 1.23 kg of trichlorofluoromethane (R 11), 12.0 g of sorbitan trioleate and 7.2 g of ciclesonide micronized, 14.4 g of hexoprenalin sulfate micronized, 1.22 kg of cryofluoran and 2.51 kg of dichlorodifluoromethane (R 12) are dispersed and filled into an aerosol case. A spray batch contains 100 µg of ciclesonide and 200 µg of hexoprenalin sulfate.

4. Metering aerosol

As described in Example 1, 1.99 kg of trichlorofluoromethane (R 11), 15.5 g of sorbitan trioleate and 3.7 g of ciclesonide micronized, 1.1 g of formoterol fumarate dehydrate (Δ 0.86 g of formoterol) micronized and 3.00 kg of dichlorodifluoromethane (R 12) are dispersed and filled into an aerosol case. A spray batch contains 50 µg of ciclesonide and 12 µg of formoterol.

5. Metering aerosol

400 mg of ciclesonide micronized, 482 mg of salbutamol sulfate micronized (Δ 400 mg of salbutamol) and 36.1 g of lactose monohydrate Ph. Eur. II are mixed in two portions in a Turbula mixer. The mixture screened through a 0.71 mm sieve is transferred into the mixing container of a planetary mixer. After mixing in an additional 63.0 g of lactose monohydrate Ph. Eur. II, 25 mg of the powder mixture is filled into capsules of size 3, which can be applied with a commercial powder inhaler. A spray batch contains 100 µg of ciclesonide and 100 µg of salbutamol.

Claims

1. Medication containing the active substance ciclesonide and a β_2 -sympathomimetic in fixed or free combination.
3. Medication for the treatment of respiratory diseases, containing the active substance ciclesonide and a β_2 -sympathomimetic in fixed or free combination and together with the usual adjuvant or vehicle substances in an administration form suitable for inhalation application.
3. Medication according to Claim 2, characterized in that the active substance ciclesonide and the β_2 -sympathomimetic are ready-mixed in a fixed combination.
4. Medication according to Claim 2, characterized in that the active substance ciclesonide and the β_2 -sympathomimetic are in separate packaging units, where the active substance ciclesonide and the β_2 -sympathomimetic can be taken from the separate packaging units so that they are available for the simultaneous application by inhalation.

5. Medication according to Claim 2, characterized in that the active substance ciclesonide and the β_2 -sympathomimetic are in separate packaging units, where the active substance ciclesonide and the β_2 -sympathomimetic are taken from separate packaging units so that they are applied on after the other by inhalation.

6. Medication according to Claim 2, characterized in that the active substance ciclesonide is present to more than 95% in the form of its R-epimers.

7. Medication according to Claim 2, characterized in that the active substance ciclesonide is present to more than 95% in the form of its R-epimers and that the active substance formoterol or a salt and/or hydrate of this active substance is involved in the case of β_2 -sympathomimetic.

8. Use of the active substance ciclesonide in fixed or free combination with a β_2 -sympathomimetic in the treatment of respiratory diseases.

9. Use according to Claim 8, characterized in that the active substance ciclesonide is present to more than 95% in the form of its R-epimers.

10. Use according to Claim 8, characterized in that the active substance ciclesonide is present to more than 95% in the form of its R-epimers and that the active substance formoterol or a salt and/or hydrate of this active substance is involved in the case of the β_2 -sympathomimetic.